

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

12

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 83108577.4

61 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 143/78  
A 61 K 31/255

22 Anmeldetag: 31.08.83

30 Priorität: 04.09.82 DE 3232922

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
04.04.84 Patentblatt 84/14

84 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
Postfach 80 03 20  
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

72 Erfinder: Seuring, Bernhard, Dr.  
Frankfurter Strasse 19  
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

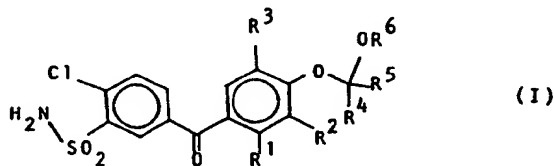
72 Erfinder: Lang, Hans-Jochen, Dr.  
Rüdesheimer Strasse 7  
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

72 Erfinder: Hropot, Max, Dr.  
Friedrich-Stolz-Strasse 13  
D-6093 Flörsheim am Main(DE)

72 Erfinder: Muschaweck, Roman, Dr.  
Heimchenweg 39  
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

54 Sulfamoylbenzophenon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen.

57 Verbindungen der Formel



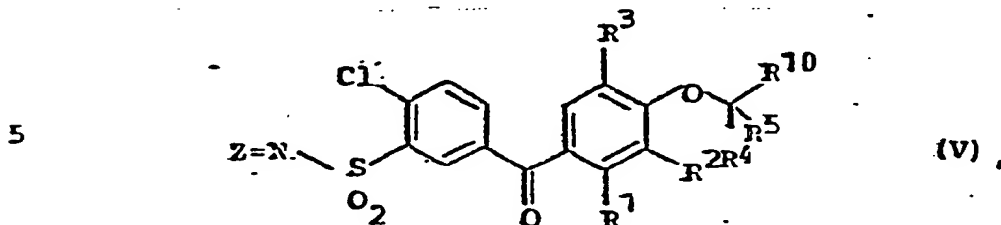
gegebenenfalls mit Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein können, oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen steht, bedeutet sowie deren physiologisch verträgliche Salze über urikosurische und salidiuretische Wirkung aus.

EP 0 104 483 A2

in welcher  
 $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen stehen, wobei aber  $R^1$  und  $R^2$  nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten können und wobei  $R^1$  und  $R^2$  auch gemeinsam eine Brücke aus zwei bis 5 Methylengruppen oder Methylendioxy bedeuten können,  
 $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen stehen oder Bestandteil eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen Ringes sind und  
 $R^6$  für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, die

Sulfamoylbenzophenon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen

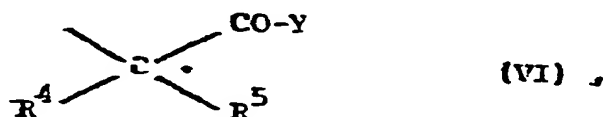
Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel V



in welcher

10  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen stehen, wobei aber  $R^1$  und  $R^2$  nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten können und wobei  $R^1$  und  $R^2$  auch  
15 gemeinsam eine Brücke aus zwei bis 5 Methylengruppen oder Methylendioxy bedeuten können,

$R^{10}$  Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Phenol-Schutzgruppe, Wasserstoff oder einen Rest  
20 der Formel VI bedeutet,

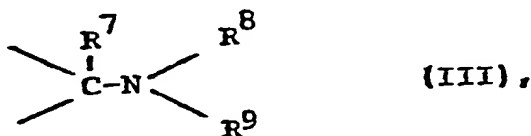


25 in der  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen stehen oder Bestandteil eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen Ringes sind und Y für  $OR^6$ , worin  $R^6$   
30 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, die gegebenenfalls mit Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein können, oder Aralkyl mit 7 - 9 C-Atomen bedeutet,

oder für eine gegen Lewissäure stabile Schutz-  
gruppe der Carboxylfunktion steht,  
und

5 2

für zwei Wasserstoffatome oder eine Schutz-  
gruppe der Formel III,



10

in der  $\text{R}^7$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis  
4 C-Atomen und  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  Alkyl mit 1 bis 4  
C-Atomen bedeuten, steht,

15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In der Literatur sind bereits mehrere in 4-Stellung acy-  
lierte Phenoxyessigsäurederivate mit salidiuretischer  
20 und/oder urikosurischer Wirkung beschrieben (vgl. G.M.  
Shutske et. al., J. Med. Chem. 25, 36 - 44 (1982) und  
dort zit. Lit.). Alle diese Verbindungen besitzen einen  
lipophilen Aroylteil und wirken an Ratten kaum oder nur  
in relativ hohen Dosierungen salidiuretisch. Es war daher  
25 sehr überraschend, daß erfindungsgemäße Verbindungen  
der Formel I - die sowohl Phenoxyessigsäure-Derivate als  
auch Sulfonamide sind - sowohl eine urikosurische als auch  
eine salidiuretische Wirkung ausüben, und dabei hinsicht-  
lich Aktivität und/oder Wirkdauer die oben erwähnten Ver-  
30 bindungen übertreffen, wie dies durch Versuche an Ratten  
belegt werden kann.

Weiterhin sind aus dem deutschen Patent 1 129 478 Benzo-  
phenonsulfonamid-Derivate mit diuretischen und salureti-  
schen Eigenschaften bekannt, die aber keine urikosurische  
35 oder hypourikämischen Effekte aufweisen.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel V in welcher  
 Z zwei Wasserstoffatome, und  $R^1$  -  $R^6$  die oben  
 genannte Bedeutung haben, insbesondere solche  
 Verbindungen, in denen Z für 2 Wasserstoff-  
 atome,

5  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für Wasserstoff, Halogen und/oder Methyl,

$R^{10}$  für  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CO-OR}^6 \\ \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \end{array}$  mit

10  $R^4$  und  $R^5$  für Wasserstoff und/oder Methyl, und  $R^6$   
 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen  
 oder Benzyl steht;

wobei die Verbindungen bevorzugt sind, bei denen

Z zwei Wasserstoffatome,  
 15  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  Chlor, Methyl und/oder Wasserstoff

$R^{10}$   $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CO-OR}^6 \\ \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \end{array}$  mit

20  $R^4$  und  $R^5$  Wasserstoff und  
 $R^6$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen  
 bedeutet.

Von allen Verbindungen der Erfindung kommen als ganz  
 25 besondere bevorzugt solche in Betracht, bei denen

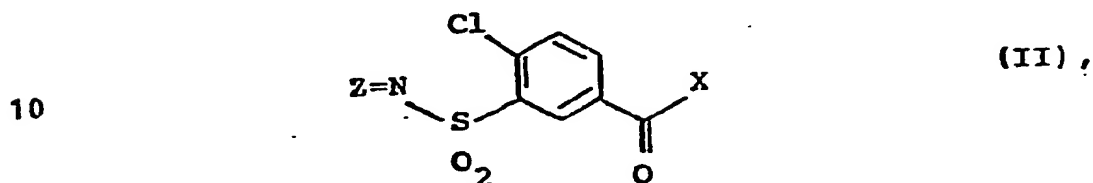
Z zwei Wasserstoffatome

$R^{10}$   $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CO-OR}^6, \\ \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \end{array}$

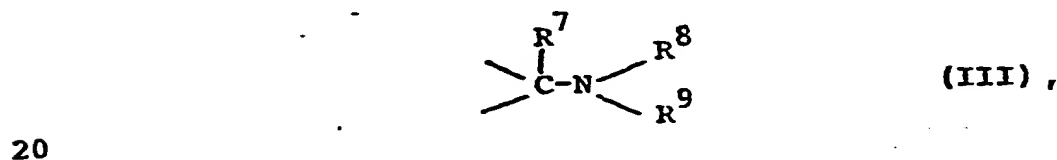
30  $R^1$  und  $R^2$  Chlor oder Methyl und  
 $R^3$  bis  $R^6$  Wasserstoff  
 bedeuten.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel V, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

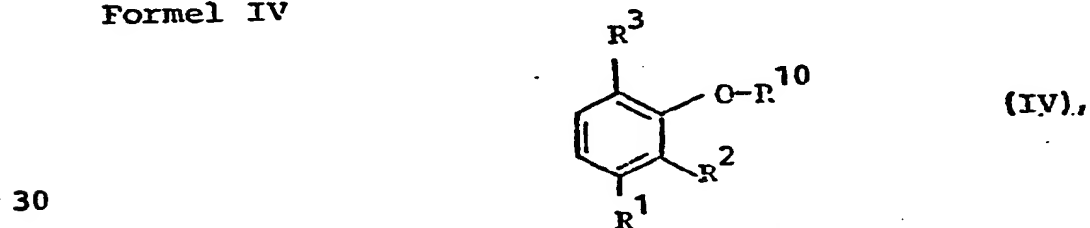
- 5 ein Carbonsäurederivat der Formel II,



- 15 in der Z für zwei Wasserstoffatome oder für eine Schutzgruppe der Formel III

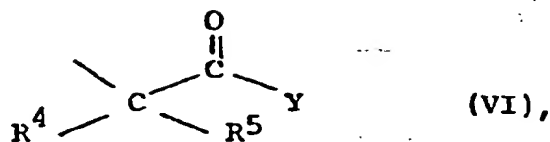


- in welcher  $R^7$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen und  $R^8$  und  $R^9$  Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, steht, und in welcher X für eine Leaving-group, insbesondere aber für Chlor steht, mit einem Phenolderivat der allgemeinen Formel IV



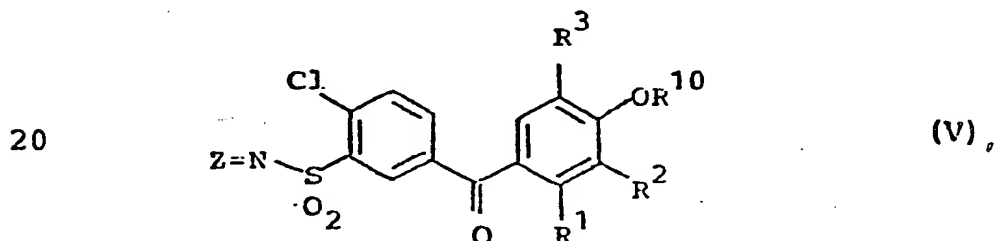
- in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben genannte Bedeutung haben und  $R^{10}$
- 35 a) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, eine andere geeignete Phenol-Schutzgruppe oder Wasserstoff bedeutet oder

5

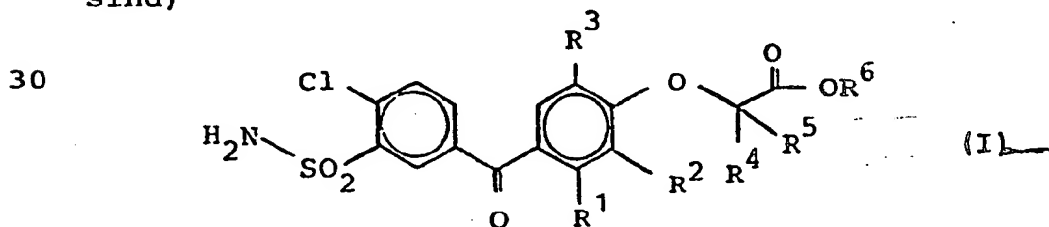


in der  $R^4$  und  $R^5$  die obengenannte Bedeutung haben und  $Y$  für  $OR^6$ , wobei  $R^6$  wie oben definiert ist, oder eine gegen Lewissäuren stabile Schutzgruppe der Carboxylfunktion steht,

in an sich bekannter Weise durch Friedel-Crafts-Acylierung  
15 zu Verbindungen der allgemeinen Formel V



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{10}$  und Z die obengenannte Bedeutung haben, umgesetzt (wobei Verbindungen der Formel V, in der Z 2 Wasserstoffatome und  $R^{10}$  ein Rest der Formel VI sind, identisch mit Verbindungen der Formel I sind)

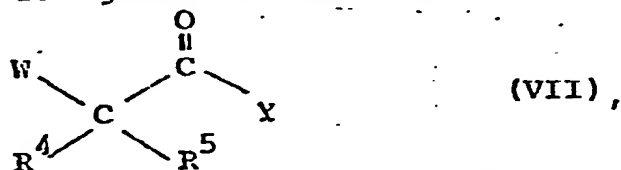


35 und diese, falls R<sup>10</sup> Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen  
oder eine andere geeignete Phenolschutzgruppe ist, durch  
Abspaltung des Restes R<sup>10</sup> in die Phenole der Formel V,



in welcher  $R^{10}$  Wasserstoff bedeutet und  $R^1$  bis  $R^3$  und Z die obengenannte Bedeutung besitzen, überführt, wobei Verbindungen der Formel V, in der Z die Bedeutung einer Schutzgruppe der Formel III hat, sich auf literaturbekann-  
 5 ten Wegen (DOS 26 54 795; C.A. 89, 108 715 (1978)) leicht aus Verbindungen mit ungeschützter Sulfonamidgruppe (Z gleich zwei Wasserstoffatome) erhalten oder in diese überführen lassen, die Phenole der vorstehend definierten Formel V mit einem Essigsäurederivat der Formel VII

10



in welcher  $R^4$ ,  $R^5$  und Y die obengenannte Bedeutung haben und W die Bedeutung einer nucleofugen Gruppe wie bei-  
 15 spielsweise Brom, Chlor, Jod, p-Toluolsulfonyl oder Methansulfonyl hat, zu Verbindungen der Formel V, in welcher  $R^{10}$  für einen Rest der oben definierten Formel VI steht und die Reste  $R^1$  bis  $R^5$ , Y und Z die obengenannten Bedeutungen aufweisen, alkyliert, diese für den Fall,  
 20 daß Z die Bedeutung der Schutzgruppe der Formel III hat, leicht durch alkalische oder saure Hydrolyse in die Verbindungen der Formel I überführt und gegebenenfalls diese Verbindungen der Formel I durch saure oder alkalische Ver-  
 25 seifung bzw. sauer katalysierte Veresterung oder Umesterungsreaktionen wechselseitig ineinander umwandelt, und gegebenenfalls Verbindungen der Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

Die Herstellung der Phenolderivate der Formel V ( $R^{10}$  = Wasserstoff) ge-  
 30 schieht in an sich bekannter Weise dadurch, daß man die Phenolderivate der Formel IV mit Carbonsäurederivaten der Formel II nach Art der Friedel-Crafts-Acylierung (vgl. Houben-Keyl, Bd. VII/2a, S.15-62, Georg  
 Thieme Verlag Stuttgart, 1973) umsetzt, wobei als Friedel-Crafts-Katalysator vorzugsweise Aluminiumchlorid Ver-  
 35 wendung findet. Alle für Friedel-Crafts-Acylierungen gängigen Lösungsmittel können Verwendung finden, beson-

BAD ORIGINAL



ders geeignet sind chlorierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, aber auch Schwefelkohlenstoff kann vorteilhaft sein. Die Umsetzungen werden zwischen -20 und 100°C mit 1-4 Äquivalenten Katalysator vorgenommen, zur Vermeidung von Nebenprodukten arbeitet man vorteilhaft bei Temperaturen unterhalb 40°C und stöchiometrischen Mengen Katalysator.

Zur Überführung der Phenolether der Formel V in die Phenole V ( $R^{10}$  = Wasserstoff) eignen sich insbesondere für  $R^{10}$  gleich Methyl, alle gängigen Spaltungsreagenzien für Aryl-alkylether, besonders bevorzugt sind Bortribromid und Aluminiumchlorid, wobei als Reaktionsmedien insbesondere chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid und 1,2-Dichlorethan bei Temperaturen zwischen -20 und +80°C, vorzugsweise jedoch zwischen +20 und +50°C, verwendet werden. Aber auch in Schmelzen von wasserfreien Pyridiniumhalogeniden, insbesondere Pyridinhydrochlorid, geht die Spaltung bei Temperaturen zwischen 120 und 200°C, insbesondere zwischen 160 und 190°C, glatt vonstatten.

Zur Vermeidung von Nebenreaktionen werden in die nachfolgende Alkylierungsreaktion vorzugsweise solche Phenole V ( $R^{10}$  = Wasserstoff) eingesetzt, deren Sulfonamidgruppe gegen Alkylierung geschützt ist, d.h. in denen Z die Bedeutung von III hat. Es gelingt jedoch auch Phenole der Formel V ( $R^{10}$  = Wasserstoff) mit freier Sulfamoylgruppe ziemlich selektiv an der OH-Gruppe zu alkylieren, indem man mit geringem Überschuß an Alkylierungsmitteln der Formel VII und einer schwachen Hilfsbase, vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat in einem polaren aprotischen Solvens wie insbesondere Aceton, Methylethylketon, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C umsetzt. Für die Fälle, in denen die resultierenden Verbindungen der Formel V ( $R^{10}$  = Gruppe der Formel VI) noch in die Produkte I überführt werden



müssen, läßt sich z.B. die Hydrolyse von Estern ( $R^6$  in der Bedeutung von Alkyl) zu den freien Phenoxyessigsäuren ( $R^6$  gleich H) gleichzeitig mit einer gegebenenfalls erforderlichen Abspaltung der Sulfonamid-Schutzgruppe

5 (Z in der Bedeutung von Formel III) sowohl mit Hilfe einer Base als auch einer Säure in Gegenwart von Wasser vornehmen. Erfolgt die Abspaltung unter sauren Bedingungen, so findet vorzugsweise eine starke Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure Verwendung. Wird dagegen

10 alkalisch verseift, so werden vorteilhaft starke anorganische Basen wie Alkali- oder Erdalkalibasen wie etwa Lithium-, Natrium- oder Bariumhydroxid verwendet, aber auch starke organische Basen wie quartäre Ammoniumhydroxide, z.B. Tetraethylammoniumhydroxid, können benutzt

15 werden. Als Lösungsmittel kann praktisch jedes, den Reaktionspartnern gegenüber inerte Lösungsmittel, wie z.B. Alkohole, vorzugsweise Methanol, oder, falls sauer hydrolysiert wird, Alkansäuren wie z.B. Essigsäure Verwendung finden. Pro verseifbare Gruppe muß wenigstens ein Äquiva-

20 lent Wasser dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden, meist wird jedoch ein größerer Überschuß verwendet, oder Wasser allein dient als Lösemittel, was insbesondere für alkalische Verseifungen vorteilhaft ist. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0 und 120°C liegen, vorteilhaft wird bei

25 sauren Spaltungen bei der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels gearbeitet. Die Isolierung der Reaktionsprodukte geschieht am zweckmäßigsten dadurch, daß man in der Siedehitze ein Nichtlösemittel, wie etwa Wasser, dem Reaktionsgemisch beifügt; das Produkt fällt dann in der

30 Regel beim Abkühlen kristallin an. Bei alkalischer Verseifung arbeitet man im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und fällt nach Neutralisation überschüssiger Base durch Zusatz weiterer Säure und ggfs. Kochsalz der freien Säuren

35 der Formel I,  $R^6 = \text{Wasserstoff}$ ) aus, filtriert oder extrahiert mit einem geeigneten Lösungsmittel vorzugsweise Essigsäureethylester, und kristallisiert ggfs. um.

In dem folgenden Text bedeutet "Raumtemperatur" 20 - 25°C.

Die physiologisch verträglichen Salze dieser Erfindung  
umfassen die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle  
5 und von nichttoxischen organischen Basen, z.B. von Ethanol-  
amin, Diethanolamin, Trishydroxymethylmethyamin, N-  
Methylglucamin oder L-Arginin.

Erfindungsgemäß können außer den in den Ausführungsbei-  
10 spielen beschriebenen Verbindungen auch die in der  
folgenden Tabellen zusammengestellten Verbindungen der  
allgemeinen Formel I erhalten werden.

Tabelle 1:

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>-</sup>		H	H	H	H
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>		H	H	H	H
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>-</sup>		H	H	H	H
-(CH) <sub>4</sub> <sup>-</sup>		H	H	H	H
Cl		H	H	H	H
Cl	H	Cl	H	H	H
Cl	Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>-</sup>		H
Cl	Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>		H
Cl	Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>-</sup>		H
Cl	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H
OCH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	H
OCH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	H
OH	Cl	H	H	H	H
Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	H
Cl	Cl	Cl	H	H	H
Cl	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H
Cl	Cl	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH
Cl	Cl	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind Diuretika und Saluretika mit zusätzlicher urikosurischer Komponente. Sie können als Pharmazeutika in der Human- und Veterinär-
- 5 medizin eingesetzt werden. Dazu werden sie in Dosierungen von 1 - 50 mg/kg Körpergewicht und Tag oral, parenteral oder intravenös verabreicht. Für sich allein oder in Kombi-
- 10 nation mit anderen blutdrucksenkenden, Gefäßerweiternden oder diuretisch wirksamen Substanzen eignen sie sich sowohl zur Behandlung der Hypertonie als auch zur Be-
- 15 handlung von kardial, renal oder hepatisch bedingten Ödemen und anderen auf Störung des Elektrolythaushaltes zurückzuführenden Erscheinungen. Dabei liegt die beson-
- 20 dere Bedeutung der obigen Verbindungen in ihrer doppelten Wirksamkeit als Diuretika und Uricosurika. Es ist bekannt, daß während einer diuretischen Behandlung mit bekannten Diuretika in vielen Fällen die Harnsäure-
- 25 konzentration im Blut eines Patienten steigt. Ein erhöhter Harnsäurespiegel ist ein ernstes Problem bei Gichtpatienten. Darüberhinaus wird ein erhöhter Harnsäure-
- 30 spiegel mehr und mehr als Risikofaktor bei Herzkrankheiten angesehen. Daher kann die diuretische Wirkung mit gleichzeitiger Ausscheidung von Harnsäure als ein Hauptvorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen angesehen werden.
- 35 Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen salidiuretisch wirksamen Substanzen auch anderer Wirkungsart angewendet werden. Insbesondere sind zu nennen: Spironolacton, Triamteren, Amilorid und andere  $K^+$ -retinierende Verbindungen. Aber auch andere rein
- blutdrucksenkende Verbindungen kommen als mögliche Kombi-
- nationspartner in Frage, z.B. Hydralazin, Clonidin, Reserpin und insbesondere auch beta-blockierende Sub-
- stanzen wie etwa Metoprolol oder Penbutolol.
- Wirksame Mengen der erfindungsgemäßen Verbindungen können einem Patienten auf verschiedene Weise verabreicht

werden, z.B. oral in Form von Kapseln oder Tabletten; parenteral in Form von sterilen Lösungen oder Suspensionen und in einigen Fällen auch intravenös als sterile Lösungen.

5

Die freien Säuren, die selbst wirksam sind, können formuliert werden und aus Gründen der Stabilität, besserer Kristallisierbarkeit, besserer Löslichkeit etc. auch in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze verabreicht werden.

10

Für eine orale Verabreichung können die wirksamen Verbindungen der Erfindung mit einem Verdünnungsmittel oder eßbaren Träger vermischt, in Gelatinekapseln eingeschlossen oder zu Tabletten verpreßt werden. Für eine orale therapeutische Verabreichung können die wirksamen Verbindungen in Träger eingearbeitet und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirups, Waffeln, Kaugummi usw. verwendet werden. Diese Präparate sollen mindestens 0,5 % an wirksamer Substanz enthalten, in Abhängigkeit der besonderen Form kann der Gehalt jedoch zwischen 4 und 70 % des Gewichts der Einheit schwanken. Die Menge an aktiver Verbindung in solchen Präparaten ist so bemessen, daß eine geeignete Dosierung erreicht werden kann. Bevorzugte Mischungen und Präparate enthalten pro oraler Einheitsdosis zwischen 10 und 300 Milligramm der wirksamen Verbindung.

25

Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen usw. können außerdem die folgenden Bestandteile enthalten: Bindemittel wie mikrokristalline Cellulose, Tragantgummi oder Gelatine; Träger wie Stärke oder Laktose, Zerfallmittel wie Alginsäure, Maisstärke, usw., Gleitmittel wie Magnesiumstearat oder kolloidales Siliziumdioxid, Süßstoff wie Rohrzucker oder Saccharin, oder

30

35

ein Aromastoff wie Pfefferminz, Methylsalicylat oder Orangenaroma.

Im Fall einer Einheitsdosis in Kapselform können diese, neben den genannten Substanzen, auch einen flüssigen  
5 Träger enthalten, z.B. ein Öl. Tabletten oder Dragees können z.B. auch mit Zucker, Schellack oder anderen darmlöslichen Überzügen versehen sein. Ein Sirup kann neben der wirksamen Verbindung noch Rohrzucker als Süßstoff, bestimmte Konservierungsmittel, Farbstoffe und  
10 Geschmackstoffe enthalten. Die zur Herstellung der Mischungen verwendeten Materialien sollten pharmazeutisch rein und in den zugegebenen Mengen ungiftig sein.

Für eine parenteral therapeutische Verabreichung können  
15 die wirksamen Verbindungen gemäß der Erfindung in eine Lösung oder Suspension eingearbeitet werden. Solche Präparate sollen mindestens 0,1 % der aktiven Verbindung enthalten, jedoch kann der Gehalt zwischen 0,5 und 30 Gew.-% schwanken. Die Präparate haben einen solchen Gehalt  
20 an wirksamer Verbindung, daß eine geeignete Einheitsdosis erhalten werden kann. Die Mischungen und Präparate gemäß der Erfindung enthalten vorzugsweise zwischen 10 und 500 mg aktive Substanz pro parenteraler Dosiereinheit.

25 Die Lösungen und Suspensionen können die folgende Komponenten enthalten: ein steriles Verdünnungsmittel, wie Wasser zur Injektion, Salzlösung, nichtflüchtige Öle, Polyethylenglykol, Glycerin, Propylenglykol oder andere synthetische Lösungsmittel, antibakterielle Mittel, wie  
30 Benzylalkohol; Antioxydantien wie Ascorbinsäure oder Natriumbisulfit; Chelierungsmittel wie Ethylendiamintetraessigsäure; Puffer, wie Acetate, Citrate oder Phosphate, und Mittel zur Einstellung der Toxizität wie Kochsalz oder Dextrose. Die parenteralen Präparate können in Ampullen,  
35 Einwegspritzen oder Mehrfachdosis-Fläschchen aus Glas oder Plastik abgefüllt werden.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.



Beispiel 1:2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxycessic-  
säure

5

a) 4-Methoxy-3'-sulfamoyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon

10

In eine Suspension von 610 g (4,6 Mol) Aluminiumchlorid gibt man portionsweise unter Rühren bei  $-10^{\circ}\text{C}$  635 g (2,5 Mol) 4-Chlor-3-sulfamoyl-benzoesäurechlorid. Man rührt ca. 30 Min. bei  $-10$  bis  $-5^{\circ}\text{C}$  und tropft dann eine Lösung von 354 g (2,0 Mol) 2,3-Dichloranisol in 0,6 l Methylenchlorid zu.

15

Man rührt die erhaltene Mischung bei Raumtemperatur bis die HCl-Entwicklung beendet ist (2 - 5 Tage), gießt auf eine Mischung aus ca. 6 kg Eis und 1,5 l konzentrierte Salzsäure, nutscht den ausgefallenen Feststoff ab, wäscht ihn gut mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder Wasser, trocknet ihn und kristallisiert aus Aceton, Ethanol oder Dimethylformamid-Wasser-Mischung um. Farblose Kristalle vom Schm.  $219 - 221^{\circ}\text{C}$ .

20

25 b) 4-Hydroxy-3'-sulfamoyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon

30

In eine gerührte Suspension von 21 g (0,053 Mol) 4-Methoxy-3'-sulfamoyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon in ca. 400 ml Toluol tropft man bei  $-20^{\circ}\text{C}$  25 ml (0,26 Mol) Bortribromid. Nach 5-tägigem Rühren bei Raumtemperatur gießt man die rotbraune Mischung unter kräftigem Rühren auf ca. 0,7 l eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trennt den beigefarbenen Feststoff durch Abnutschen ab, wäscht mit verdünnter Salzsäure und Wasser und trocknet im Vakuumexsikkator über Phosphor-  
35 pentoxid. Cremefarbenes Pulver vom Schmp.  $214 - 218^{\circ}\text{C}$  (Zers.)

- Ein nahezu gleichwertiges Produkt erhält man auch durch ca. 3-stündiges Erhitzen einer Mischung des gleichen Ausgangsmaterials mit 2,5 Gewichtsteilen wasserfreiem Pyridinhydrochlorid auf 180°C unter
- 5 Stickstoff und anschließendes Eintragen der noch flüssigen Schmelze in eine Eis-Salzsäure-Mischung, Waschen und Trocknen des anfallenden beigefarbenen Feststoffes.

c) 2,3-Dichlor-4-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxy-  
essigsäuremethylester

5 Eine Mischung aus 58 g (0,152 Mol) 4-Hydroxy-3'-  
sulfamoyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon, 21 g (0,152  
Mol) gemahlenem Kaliumcarbonat und 2,2 g (0,015 Mol)  
Natriumiodid wird in ca. 1,2 l entgastem Methylethyl-  
keton gelöst bzw. suspendiert. Man läßt ganz langsam  
10 bei Raumtemperatur 29 g (0,195 Mol) Bromessigsäure-  
methylester zutropfen, läßt bis zur vollständigen  
Umsetzung (dünnschichtchromatographische Kontrolle,  
2 - 6 Tage) nachrühren, filtriert, wäscht den Filter-  
kuchen gut mit warmem Aceton, engt das Filtrat am  
Rotationsverdampfer zur Trockne ein, digeriert den  
15 Rückstand bis zur Kristallisation mit Wasser, trennt  
den Feststoff ab, kocht ihn mit wenig Methanol auf,  
nutscht nach dem Abkühlen ab und trocknet in gutem  
Vakuum. Weißes bis cremefarbenes Pulver vom Schmp.  
191 - 194°C. Nach Umkristallisation aus Methanol-  
20 Aceton: Farblose Kristalle vom Schmp. 203 - 206°C.

d) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxy-  
essigsäure

25 31,6 g (70 mmol) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoyl-  
benzoyl)-phenoxyessigsäuremethylester (1c) werden  
in ca. 700 ml Methanol suspendiert. Bei 0°C werden  
innerhalb einer Stunde 1 l 0,15 N wäßrige Lithium-  
30 hydroxid-Lösung unter Rühren zugetropft. Man läßt  
über Nacht bei einer Temperatur zwischen 0 und 10°C  
rühren, versetzt die klare Lösung dann mit 1,5 kg  
Eis und 0,5 l gesättigter Kochsalzlösung, stellt  
durch tropfenweise Zugabe von 2 N Salzsäure (ca.  
35 70 ml) auf pH 3, zentrifugiert den voluminösen hellen  
Niederschlag ab, wäscht das Zentrifugat einmal mit  
Wasser und kristallisiert aus einer Essigsäure-Wasser-

Mischung unter Zusatz von Aktivkohle um und trocknet bei 80°C und 150 Torr über Phosphorpentoxid. Farblose Blättchen vom Schmp. 184 - 6°C.

5

Beispiel 2:

5-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure

10

Die Verbindung wird analog der in Beispiel 1 beschriebenen Reaktionsfolge, jedoch mit 5-Chlor-2-methylanisol als Ausgangsmaterial hergestellt. Die Zwischenprodukte und das Endprodukt weisen folgende Schmelzpunkte auf:

15

a) 2,4'-Dichlor-4-methoxy-5-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon, Schmp. 172 - 173°C

20

b) 2,4'-Dichlor-4-hydroxy-5-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon, Schmp. 230 - 234°C

c) 5-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäuremethylester, Schmp. 165 - 169°C

25

d) 5-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure, Schmp. 224 - 246°C

Beispiel 3:3-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure

5

Die Verbindung wird analog der in Beispiel 1 beschriebenen Reaktionsfolge, jedoch mit 3-Chlor-2-methylanisol als Ausgangsmaterial hergestellt. Die Zwischenprodukte und das Endprodukt weisen folgende Schmelzpunkte auf:

10

a) 2,4'-Dichlor-4-methoxy-3-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon, Schmp. 222 - 224°C

15

b) 2,4'-Dichlor-4-hydroxy-3-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon Schmp. 220 - 224°C

c) 3-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäuremethylester, Schmp. 192 - 196°C

20

d) 3-Chlor-2-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure, Schmp. 182 - 4°C

25 Beispiel 4:

Die Verbindung wird analog der in Beispiel 1 beschriebenen Reaktionsfolge, jedoch mit 2-Chlor-3-methylanisol als Ausgangsmaterial hergestellt. Die Zwischenprodukte und das Endprodukt weisen folgende Schmelzpunkte auf:

30

a) 3,4'-Dichlor-4-methoxy-2-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon, Schmp. 186 - 188°C

- b) 3,4'-Dichlor-4-hydroxy-2-methyl-3'-sulfamoylbenzophenon, Schmp. 194 - 197°C
- c) 2-Chlor-3-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäuremethylester, Schmp. 152 - 154°C
- d) 2-Chlor-3-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure, Schmp. 178 - 180°C

10

Beispiel 5 :

2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxy-essigsäureethylester

15

- a) Die Verbindung wird analog der in Beispiel 1 unter 1c beschriebenen Vorgehensweise hergestellt, jedoch wird Chloressigsäureethylester an Stelle von Bromessigsäuremethylester verwendet und das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Essigester als Elutionsmittel gereinigt und aus Ethanol-Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 146 - 148°C.

20

25

- b) 4,4 g (10 mmol) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure (Beispiel 1) werden mit 150 ml Ethanol, 0,2 g stark saurem Ionenaustauscherharz (Dowex 50 W) und 50 ml Toluol versetzt und bis zum Ende der Wasserabscheidung am Wasserabscheider unter Rückfluß gerührt (ca. 4 h). Vom Ionenaustauscher wird durch Filtration abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus einer Ethanol /Aceton/Wasser-Mischung umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 145 - 148°C.

30

35

Beispiel 6:

2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure-tert-butylester

5

Die Verbindung wird analog der in Beispiel 1 unter 1c beschriebenen Arbeitsweise hergestellt, wobei man jedoch Bromessigsäure-tert-butylester an Stelle vom Bromessigsäuremethylester verwendet und das Produkt nach säulen-

10 chromatographischer Reinigung an Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Essigester (20:1 bis 3:1) als Eluens aus Isopropanol-Wasser umkristallisiert und getrocknet wird. Bläßgelbe Kristalle vom Schmp. 145 - 147°C.

15

Beispiel 7:

2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäuremethylester

20

Die Verbindung ist identisch mit dem in Beispiel 1 unter 1c beschriebenen Zwischenprodukt und kann wie dort beschrieben hergestellt oder auf folgendem Weg erhalten werden:

25

4,4 g (10 mmol) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure (nach Beispiel 1 oder Beispiel 1 erhalten) werden in 200 ml wasserfreiem Methanol gelöst und nach Zusatz von 1 ml konzentrierter Schwefelsäure ca. einen Tag bei Raumtemperatur stehengelassen. Man

30 saugt den ausgefallenen Feststoff ab und trocknet ihn im Vakuum. Farblose Kristalle vom Schmp. 208 - 210°C.

Beispiel 8:2,3-Dimethyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxy-  
essigsäure

- 5 40 g (0,3 Mol) Aluminiumchlorid werden in 300 ml  
Methylenchlorid suspendiert und bei Eisbadtemperatur  
unter Feuchtigkeitsausschluß 25,4 g (0,1 Mol) 4-Chlor-  
3-sulfamoylbenzoylchlorid eingerührt. Man läßt 45  
10 Minuten nachrühren und gibt dann bei 0°C unter Rühren  
18 g (0,1 Mol) 2,3-Dimethylphenoxyessigsäure portions-  
weise zu. Man läßt bei Raumtemperatur weiterrühren,  
wobei die Mischung allmählich viskos wird. Nach mehr-  
tägigem Stehen wird mit Eis-Wasser-Salzsäure-Mischung  
15 zersetzt, die wäßr. Phase mit Essigsäureethylester  
mehrmals ausgeschüttelt, die organischen Phasen ge-  
trocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und der  
harzige Rückstand zunächst aus Isopropanol und dann  
aus wäßriger Essigsäure, jeweils unter Zusatz von  
20 Aktivkohle, umkristallisiert. Farblose Kristalle  
vom Schmp. 186-190°C.

Beispiel 9.:

25

2,3-Dimethyl-4-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxy-  
essigsäuremethylester

- 30 4,0 g (10 mmol) 2,3-Dimethyl-4-(4-chlor-3-sulfamoyl-  
benzoyl)-phenoxyessigsäure (Beispiel 9) werden in der  
gerade ausreichenden Menge siedendem Methanol gelöst  
und 15 Min. weitererhitzt. Die nach langsamen Abkühlen  
und Anreiben erhaltenen farblosen Kristalle werden  
gesammelt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit,  
35 Schmp. 157 - 162°C.



Beispiel 10:3-Methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)phenoxyessigsäure

- 5 Die Verbindung wird analog Beispiel 9, jedoch mit 3-Methylphenoxyessigsäure als Ausgangsmaterial, hergestellt. Farblose Kristalle vom Schmp. 208 - 211°C

10 Beispiele 11:

2-Methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure

- 15 Diese Verbindung wird analog dem in Beispiel 9 beschriebenen Weg, jedoch mit 2-Methylphenoxyessigsäure als Ausgangsmaterial hergestellt. Farblose Kristalle vom Schmp. 198 - 200°C

20

Beispiele 12:2,6-Dimethyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxyessigsäure

25

- Die Verbindung wird analog Beispiel 9, jedoch mit 2,6-Dimethylphenoxyessigsäure als Ausgangsmaterial, hergestellt. Farblose Kristalle vom Schmp. 237 - 240°C.

Beispiel 13:

2-Chlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxvessig-  
säure

5

Die Verbindung wird analog Beispiel 9 hergestellt, wo-  
bei jedoch 2-Chlorphenoxyessigsäure an Stelle von 2,3-  
Dimethylphenoxyessigsäure als Ausgangsmaterial ver-  
wendet wird und die Komponenten in 1,2-Dichlorethan  
10 ca. 3 Tage bei ca. 50°C gerührt werden. Das Rohpro-  
dukt wird durch mehrere aufeinanderfolgende Umkristalli-  
sationen aus Wasser-Aceton und Isopropanol-Toluol ge-  
reinigt. Weiße Kristalle vom Schmp. 163 - 167°C.

15

Beispiel 14 :

2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-phenoxvessig-  
säure

20

a) 4-Methoxy-3'-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-2,3,4'-  
trichlorbenzophenon

25

19,7 g (50 mmol) 4-Methoxy-3'-sulfamoyl-2,3,4'-trichlor-  
benzophenon werden in 200 ml Methylenchlorid suspendiert  
und bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß mit  
20 ml Dimethylformamiddimethylacetal versetzt. Es tritt  
unter Rühren rasch Lösung ein, die über Nacht stehenge-  
lassen wird. Einengen zur Trockne und Umkristallisation  
30 des Rückstandes aus Isopropanol-Dimethylformamid ergibt  
derbe blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 200 - 202°C.

b) 4-Hydroxy-3'-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon

5 45 g (0,1 Mol) 4-Methoxy-3'-dimethylaminomethylenamino-  
sulfonyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon (Stufe a) werden  
in 250 ml trockenem 1,2-Dichlorethan suspendiert und  
unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Portionsweise wer-  
den 54,2 g (0,4 Mol) Aluminiumchlorid zugesetzt, wobei  
10 die Temperatur auf ca. 35°C steigt und die Mischung  
nahezu homogen wird. Bei 40 - 50°C wird so lange ge-  
rührt, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangs-  
material mehr nachweisbar ist (ca. 5 Stdn.). Zur  
mittlerweile harzigen Mischung wird unter Außenkühlung  
15 rasch Eiswasser gerührt und bis zur Abscheidung eines  
kristallinen Feststoffs nachgerührt. Dieser wird abge-  
saugt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und aus  
Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.  
Graugelbe Kristalle vom Schmp. 196 - 198°C.

20

c) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-dimethylaminomethylenamino-  
sulfonylbenzyl)-phenoxvessigsäuremethylester

25 4,3 g (10 mMol) 4-Hydroxy-3'-dimethylaminomethylenamino-  
sulfonyl-2,3,4'-trichlorbenzophenon (Stufe 6), 1,7 g  
(12 mMol) fein gemahltes Kaliumcarbonat, 0,75 g  
Natriumiodid 20 ml trockenes Dimethylformamid und 1,8 g  
(13 mMol) Bromessigsäuremethylester werden in dieser  
Reihenfolge zusammengegeben und unter Dünnschichtchroma-  
30 tographischer Kontrolle bis zur vollständigen Umsetzung

(ca. 4 Stdn.) bei Raumtemperatur heftig gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man auf eiskalte verdünnte Salzsäure, saugt den hellgelben Feststoff ab und kristallisiert ihn aus Methanol-Essigester. Farblose Kristalle vom Schmp.  
 5 130 - 132°C.

d) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbzoyl)-phenoxyessigsäure  
 10 44,5 g (0,09 Mol) 2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-dimethylamino-methylenaminosulfonylbzoyl)-phenoxyessigsäuremethyl-ester (Stufe c) werden in einer Mischung aus 150 ml Essigsäure, 450 ml Wasser und 45 ml konzentrierter Salzsäure  
 15 3 Stunden unter Rückfluß gerührt, wobei eine klare farblose Lösung entsteht. Bei langsamen Abkühlenlassen entsteht ein feinkristalliner Niederschlag, der abgenutscht und gegebenenfalls unter Zusatz von Aktivkohle aus Essigsäure-Wasser umkristallisiert wird. Farblose  
 20 Kristalle vom Schmp. 186 - 188°C.

Beispiel 15:

25 2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbzoyl)]-phenoxypropionsäure

Die Verbindung wird analog der in Beispiel 15 beschriebenen Reaktionsfolge, jedoch in Stufe c) mit 2-Brom-propionsäureethylester als Alkylierungsmittel  
 30 (bei 50°C), hergestellt. Das Zwischenprodukt und das Endprodukt weisen folgende Schmelzpunkte auf:

c) 2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-dimethylaminomethylenaminosulfonylbzoyl)]-phenoxypropionsäure-ethylester, Schmp.  
 35 141 - 143°C

- d) 2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)]-phenoxypropionsäure, Schmp. ca. 145°C (hält hartnäckig Lösungsmittelreste fest)

5 Beispiel 16:

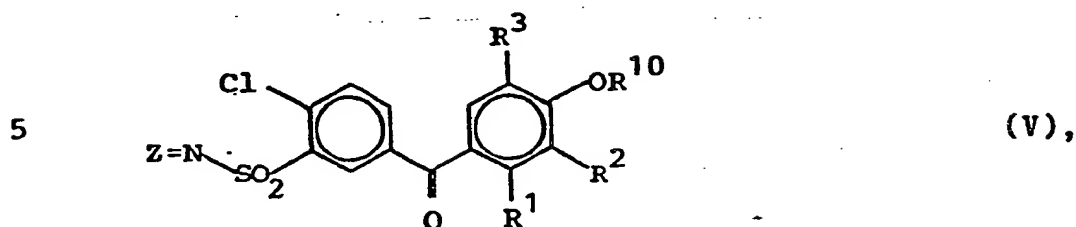
2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)]-phenoxy-2-methylpropionsäure

- 10 Die Verbindung wird analog der in Beispiel 15 beschriebenen Reaktionsfolge, jedoch in Stufe c) mit 2-Brom-2-methylpropionsäure-ethylester als Alkylierungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von ca. 60°C und ca. 20 Std. Reaktionsdauer, hergestellt. Das Zwischenprodukt (nach  
15 säulenchromatographischer Reinigung) und das Endprodukt weisen folgende Schmelzpunkte auf:

- c) 2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-dimethylaminomethylenamino-sulfonylbenzoyl)]phenoxy-2-methylpropionsäure-ethylester  
20 Schmp. 112 - 114°C
- d) 2-[2,3-Dichlor-4-(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)]-phenoxy-2-methylpropionsäure, Schmp. 219 - 220°C.

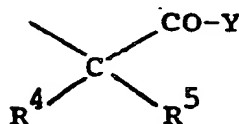
Patentansprüche:

## 1. Verbindung der Formel V



- 10 in welcher  
 $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und  
für  
Wasserstoff,  
Halogen  
15 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder  
Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen stehen,  
wobei aber  $R^1$  und  $R^2$  nicht gleichzeitig Wasser-  
stoff bedeuten können und wobei  
 $R^1$  und  $R^2$  auch gemeinsam eine Brücke aus  
20 2 bis 5 Methylengruppen oder  
Methyldioxy  
bedeuten können,  
 $R^{10}$   
25 Alkyl mit 1-4 C-Atomen,  
eine Phenolschutzgruppe,  
Wasserstoff oder  
einen Rest der Formel VI bedeutet

30



in der

$R^4$  und  $R^5$

5

10

Y

15

20

Y

25

Z für

30

gleich oder verschieden sind  
und für

Wasserstoff oder  
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen  
stehen oder

Bestandteil eines 3- bis  
7-gliedrigen gesättigten  
carbocyclischen Ringes sind,  
und

für  $OR^6$ , worin  
 $R^6$

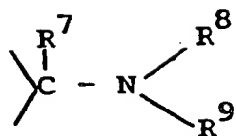
Wasserstoff,  
Alkyl mit 1-4 C-Atomen, das  
gegebenenfalls mit  
Hydroxy oder

Alkoxy mit 1-3 C-Atomen  
substituiert sein kann,  
oder  $R^6$

Aralkyl mit 7-9 C-Atomen  
bedeutet, oder

für eine gegen Lewissäure  
stabile Schutzgruppe der  
Carboxylfunktion steht,  
und

2 Wasserstoffatome oder  
eine Schutzgruppe der Formel  
III



(III)

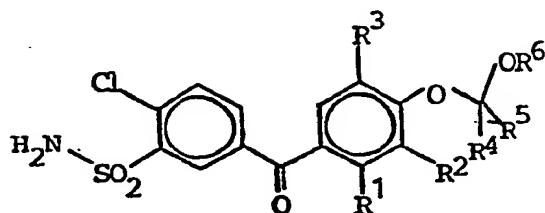
steht, in der

$R^7$

Wasserstoff oder  
Alkyl mit 1-4 C-Atomen  
und  
Alkyl mit 1-4 C-Atomen  
bedeuten.

$R^8$  und  $R^9$

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel I

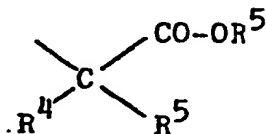


(I),

in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die in  
Anspruch 1 definierte Bedeutung haben.

3. Verbindung der Formel V nach Anspruch 1, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß

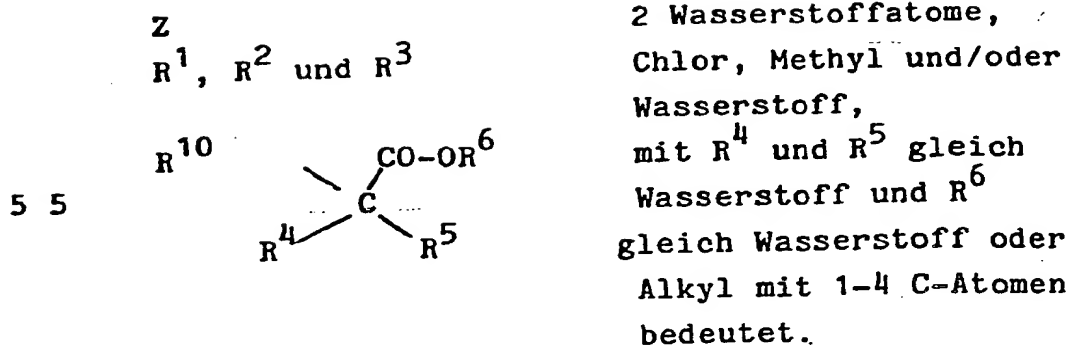
Z 2 Wasserstoffatome bedeutet,  $R^1$ ,  $R^2$  und  
 $R^3$  für Wasserstoff, Halogen und/oder Methyl stehen,  $R^{10}$  für



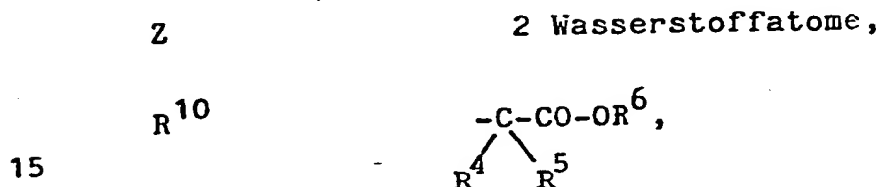
mit  $R^4$  und  $R^5$  für Wasserstoff und/oder Methyl und  $R^6$   
für Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl steht.

4. Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß





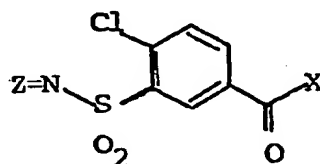
- 10 5. Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß



- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>  
R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup>  
bedeutet.
- Chlor oder Methyl und  
Wasserstoff
- 20

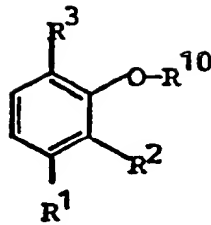
6. Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z 2 Wasserstoffatome und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und daß R<sup>10</sup> Wasserstoff bedeutet.
- 25

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäurederivat der Formel II,
- 30



(II) ,

- 35 in der Z die in Anspruch 1 definierte Bedeutung hat und für eine "Leaving-group" steht, mit einem Phenolderivat allgemeinen Formel IV



(IV),

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>

die in Anspruch 1 definierte Bedeutung haben und

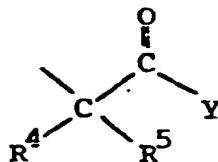
R<sup>10</sup>

a) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

b) eine andere geeignete Phenol-Schutzgruppe oder

c) Wasserstoff bedeutet oder

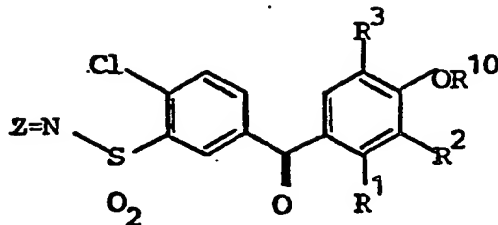
d) für einen Rest der Formel VI steht,



(VI),

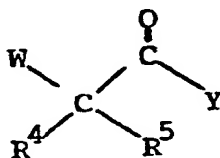
in der R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in Anspruch 1 definierte Bedeutung haben und Y für OR<sup>6</sup>, wobei R<sup>6</sup> wie im Anspruch 1 definiert ist, oder eine gegen Lewissäure stabile Schutzgruppe der Carboxylfunktion steht,

in an sich bekannter Weise zu Verbindungen der allgemeinen Formel V



(V),

in welcher  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{10}$  und Z die oben genannte Bedeutung  
 haben, umgesetzt (wobei Verbindungen der Formel V, in der Z  
 2 Wasserstoffatome und  $R^{10}$  einen Rest der Formel VI  
 5 bedeuten, identisch mit Verbindungen der Formel I sind) und  
 diese, falls  $R^{10}$  Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine  
 andere geeignete Phenolschutzgruppe ist, durch Abspaltung  
 des Restes  $R^{10}$  in die Phenole der Formel V, in welcher  
 $R^{10}$  Wasserstoff bedeutet und  $R^1$  bis  $R^3$  und Z die  
 10 obengenannte Bedeutung besitzen, überführt, wobei Ver-  
 bindungen der Formel V, in der Z die Bedeutung einer  
 Schutzgruppe der Formel III hat, sich in an sich bekannter  
 Weise aus Verbindungen mit ungeschützter Sulfonamidgruppe  
 (Z gleich zwei Wasserstoffatome) erhalten oder in diese  
 15 überführen lassen, die Phenole der vorstehend definierten  
 Formel V mit einem Essigsäurederivat der Formel VII



(VII),

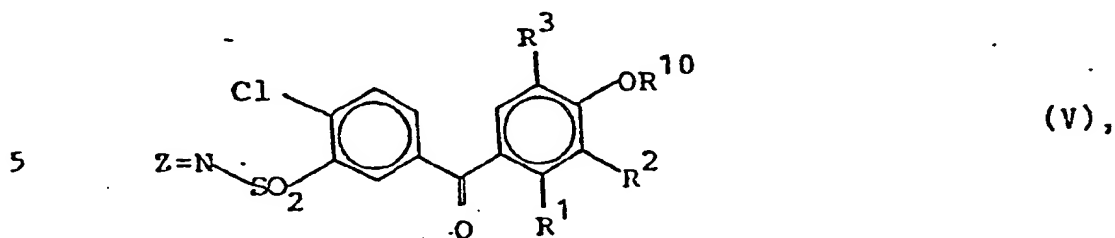
in welcher  $R^4$ ,  $R^5$  und Y die oben genannte Bedeutung  
 haben und W die Bedeutung einer nucleofugen Gruppe hat, zu  
 Verbindungen der Formel V, in welcher  $R^{10}$  für einen Rest  
 25 der oben definierten Formel VI steht und die Reste  $R^1$  bis  
 $R^5$ , Y und Z die oben genannten Bedeutungen aufweisen,  
 alkyliert, und diese für den Fall, daß Z die Bedeutung der  
 Schutzgruppe der Formel III hat, durch alkalische oder  
 saure Hydrolyse in die Verbindungen der Formel I überführt,  
 30 gegebenenfalls diese Verbindungen der Formel I durch saure  
 oder alkalische Verseifung bzw. sauer katalysierte Ver-  
 esterung oder Umesterungsreaktionen wechselseitig in-  
 einander umwandelt  
 und  
 35 Verbindungen der Formel V gegebenenfalls in ihre physiolo-  
 gisch verträglichen Salze überführt.

8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5 zur Verwendung als Heilmittel.
9. Mittel enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche  
5 2 bis 5.
10. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5 als Heilmittel.

Patentansprüche Österreich:

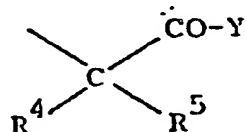
HOE 82/F-174

## 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel V



- 10 in welcher  
 $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und  
für  
Wasserstoff,  
Halogen  
15 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder  
Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen ste  
wobei aber  $R^1$  und  $R^2$  nicht gleichzeitig Wasser-  
stoff bedeuten können und wobei  
 $R^1$  und  $R^2$  auch gemeinsam eine Brücke aus  
20 2 bis 5 Methylengruppen oder  
Methyldioxy  
bedeuten können,  
 $R^{10}$   
25 Alkyl mit 1-4 C-Atomen,  
eine Phenolschutzgruppe,  
Wasserstoff oder  
einen Rest der Formel VI bedeu

30



in der

 $R^4$  und  $R^5$ 

5

gleich oder verschieden sind  
und für

Wasserstoff oder

Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen  
stehen oder

10

Bestandteil eines 3- bis  
7-gliedrigen gesättigten  
carbocyclischen Ringes sind,  
und

Y

für  $OR^6$ , worin  
 $R^6$ 

15

Wasserstoff, -

Alkyl mit 1-4 C-Atomen, das  
gegebenenfalls mit

Hydroxy oder

20

Alkoxy mit 1-3 C-Atomen  
substituiert sein kann,  
oder  $R^6$ Aralkyl mit 7-9 C-Atomen  
bedeutet, oder

Y

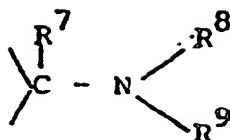
für eine gegen Lewissäure  
stabile Schutzgruppe der  
Carboxylfunktion steht,  
und

25

Z für

2 Wasserstoffatome oder  
eine Schutzgruppe der Formel  
III

30



(III)

steht, in der

$R^7$

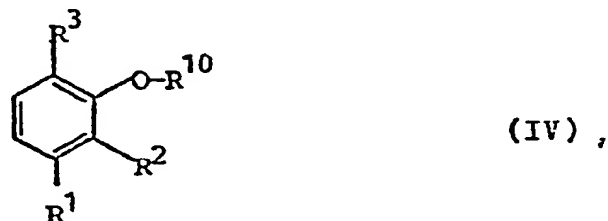
Wasserstoff oder  
Alkyl mit 1-4 C-Atomen  
und  
Alkyl mit 1-4 C-Atomen  
bedeuten,

$R^8$  und  $R^9$

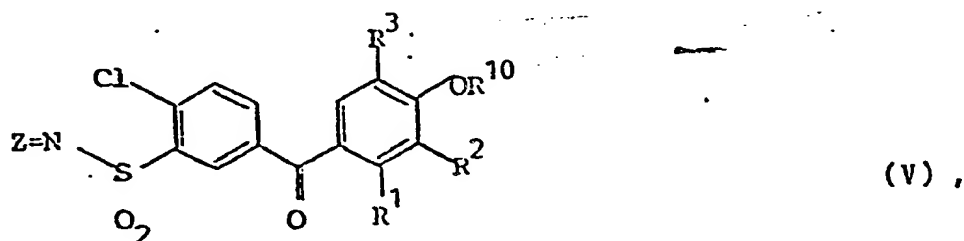
dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäurederivat  
der Formel II,



in der Z die oben definierte Bedeutung hat und X für  
eine "Leaving-group" steht, mit einem Phenolderivat der  
allgemeinen Formel IV

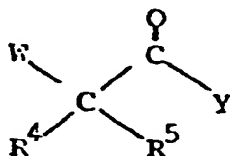


in welcher.  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^{10}$  die oben definierte Bedeutung haben  
in an sich bekannter Weise zu Verbindungen der allgemeine  
Formel V



in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{10}$  und Z die oben genannte Bedeutung haben, umgesetzt (wobei Verbindungen der Formel V, in der Z 2 Wasserstoffatome und  $R^{10}$  einen Rest der Formel VI bedeuten, identisch mit Verbindungen der Formel I sind) und diese, falls  $R^{10}$  Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine andere geeignete Phenolschutzgruppe ist, durch Abspaltung des Restes  $R^{10}$  in die Phenole der Formel V, in welcher  $R^{10}$  Wasserstoff bedeutet und  $R^1$  bis  $R^3$  und Z die obengenannte Bedeutung besitzen, überführt, wobei Verbindungen der Formel V, in der Z die Bedeutung einer Schutzgruppe der Formel III hat, sich in an sich bekannter Weise aus Verbindungen mit ungeschützter Sulfonamidgruppe (Z gleich zwei Wasserstoffatome) erhalten oder in diese überführen lassen, die Phenole der vorstehend definierten Formel V mit einem Essigsäurederivat der Formel VII



(VII),

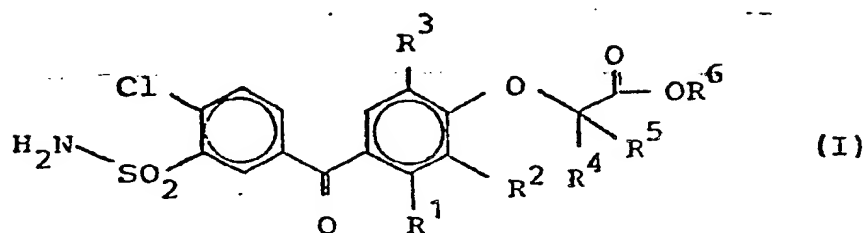
in welcher  $R^4$ ,  $R^5$  und Y die oben genannte Bedeutung haben und W die Bedeutung einer nucleofugen Gruppe hat, zu Verbindungen der Formel V, in welcher  $R^{10}$  für einen Rest der oben definierten Formel VI steht und die Reste  $R^1$  bis  $R^5$ , Y und Z die oben genannten Bedeutungen aufweisen, alkyliert, und diese für den Fall, daß Z die Bedeutung der Schutzgruppe der Formel III hat, durch alkalische oder saure Hydrolyse in die Verbindungen der Formel I überführt, gegebenenfalls diese Verbindungen der Formel I durch saure oder alkalische Verseifung bzw. sauer katalysierte Veresterung oder Umesterungsreaktionen wechselseitig in- einander umwandelt

und

Verbindungen der Formel V gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.



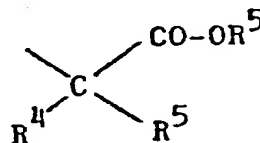
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I



10

herstellt,  
in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 1 definierte Bedeutung haben.

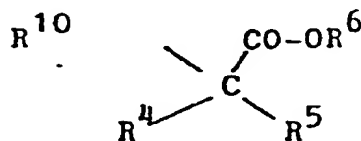
- 15 3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
Z 2 Wasserstoffatome bedeutet,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für Wasserstoff, Halogen und/oder Methyl stehen,  
20  $R^{10}$  für



- 25 mit  $R^4$  und  $R^5$  für Wasserstoff und/oder Methyl und  $R^6$  für Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl ste

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß.

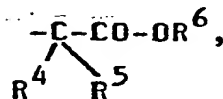
- 30 Z  
 $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  2 Wasserstoffatome,  
Chlor, Methyl und/oder  
Wasserstoff,  
mit  $R^4$  und  $R^5$  gleich  
Wasserstoff und  $R^6$  gleich Wasserstoff oder  
35 Alkyl mit 1-4 C-Atomen  
bedeutet.



5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

Z 2 Wasserstoffatome,

R<sup>10</sup>



- 10 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Chlor oder Methyl und  
R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> Wasserstoff  
bedeutet.

- 15 6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z 2 Wasserstoffatome und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und daß R<sup>10</sup> Wasserstoff bedeutet.

- 20 7. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5 zur Verwendung als Heilmittel.

8. Mittel enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5.

- 25 9. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5 als Heilmittel.